

Nach dem Sauren das Süße

Revamil-Honig-Gel zur Unterstützung und Beschleunigung der Wundheilung

W. van Eijk en O. Groenhart*

Einleitung

Die Zahl von Patienten mit schlecht heilenden Wunden ist in den letzten Jahren stark gestiegen. Für die Zunahme von Patienten mit chronischen Wunden können verschiedene Ursachen angeführt werden:

- Die Zahl der Diabetespatienten steigt jährlich um 60.000. Damit ist Diabetes zur ‚Volkskrankheit Nummer eins‘ geworden. Ungefähr 25 Prozent der Diabetespatienten benötigt früher oder später fachärztliche Hilfe, und ungefähr 10 Prozent entwickeln einen diabetischen Fuß (Gangrän).
- Durch den Anstieg des Durchschnittsalter steigt auch die Zahl älterer Mitmenschen weiter an. Damit steigt auch die Zahl von Patienten mit u. a. Ulcus cruris. Während die Prävalenz von Ulcus cruris in der Gesamtbevölkerung bei 1 % liegt, beträgt sie bei Patienten ab dem 80. Lebensjahr 4 - 5 %.

Darüber hinaus spielen verschiedene Probleme, die sich unmittelbar auf die Wundheilung auswirken, eine immer größere Rolle. Durch den Vormarsch von antibiotikaresistenten Bakterien sind Wundinfektionen immer schwieriger zu bekämpfen. In den Niederlanden wird die Prävalenz von durch MRSA-Bakterien verursachten Wundinfektionen auf 1 % geschätzt, während in Japan und Amerika schon 50 % der Staphylococcus aureus-Isolate methicillinresistent sind (‚Landelijke coördinatiestructuur Infectiebestrijding‘, www.infectieziekten.info). Zusammenfassend zeichnet sich ein zunehmender Bedarf an antibakteriellen Wundversorgungsprodukten ab, die gerade eine fördernde Wirkung auf den Wundheilungsprozess haben und gegen die keine Resistenz aufgebaut wird. In dem vorliegenden Artikel wird ausgehend von präklinischen und klinischen Untersuchungen erörtert, welche Rolle Honig, und insbesondere das reine Revamil®-Honig-Gel, dabei spielen kann.

Was ist Honig?

In einem Bienenkorb arbeiten Tausende von Honigbienen zusammen, um den aus den Blüten gewonnenen zuckerhaltigen Nektar zu Honig zu verarbeiten. Dabei lassen die Honigbienen den Nektar mehrere Male über ihre Zunge rollen, so dass der Großteil der Flüssigkeit verdunstet. Wenn der Wassergehalt nur noch um ca. 17 % und die Zuckerkonzentration um 83 % liegt, ist der Honig ‚reif‘ und wird er in verschlossenen Honigzellen gespeichert. Während der Eindickung des Nektars zum Honig fügen die Bienen verschiedene Enzyme zu. Eines dieser Enzyme ist die Glucoseoxidase (GOX). Dieses Enzym aktiviert die allmähliche Umsetzung von Honigzucker (Glucose) zu Gluconsäure und Wasserstoffperoxid (Abb. 1). Gluconsäure ist die wichtigste organische Säure im Honig (Inés et al, 1997). In reifem Honig ist das Enzym GOX zwar nicht mehr aktiv, aber es bleibt intakt. Kommt der Honig danach in Berührung mit Feuchtigkeit, wie dies beispielsweise in einer Wunde geschieht, wird das Enzym wieder aktiviert, wodurch kleine Mengen von Wasserstoffperoxid und Gluconsäure freigesetzt werden. Diese allmähliche Produktion von Wasserstoffperoxid hat eine desinfizierende Wirkung, während die gebildete Gluconsäure ein saures Wundmilieu bildet, wodurch das Bakterienwachstum gehemmt wird. Leider ist es aber nicht selbstverständlich, dass im Honig ausreichend GOX gebildet wird, und wenn ausreichend GOX anwesend ist, wird das produzierte Wasserstoffperoxid oft noch von

Stoffen aus dem Nektar abgefangen. Darum hat der handelsübliche, zum Verzehr bestimmte Honig in der Praxis eine relativ geringe antibakterielle Wirkung.

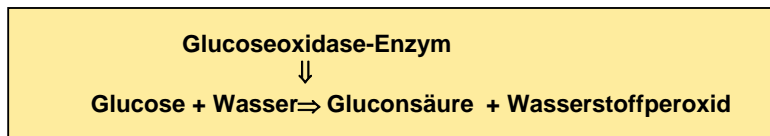


Abb. 1. In einer verdünnten Honiglösung löst das Enzym Glucoseoxidase (GOX) die Umwandlung von Glucose (Honigzucker) in Gluconsäure und Wasserstoffperoxid aus.

Was ist Revamil Honig-Gel?

Für die medizinische Anwendung ist es besonders wichtig, dass der Honig eine konstante Qualität und reproduzierbare Wirksamkeit hat. Die antibakterielle Wirkung des Honigs wird zu einem bedeutenden Teil von der Menge an aktivem GOX-Enzym bestimmt. Wie Untersuchungen zeigen, gibt es zwischen einzelnen Honigsorten eine sehr große Bandbreite hinsichtlich der Enzymaktivität (Kerkvliet, 1996). Diese Bandbreite wird von den folgenden Faktoren verursacht:

1. *Nektarzusammensetzung*. Der von bestimmten Pflanzen produzierte Nektar beeinträchtigt die Wirksamkeit von GOX. Ein Beispiel ist Thymianhonig, der von Natur aus einen hohen Vitamin C-Gehalt aufweist. Vitamin C fängt Wasserstoffperoxid sofort ab und senkt dadurch die antibakterielle Wirkung des Honigs. Auch Metallionen (beispielsweise Eisen oder Zinkoxid) können die Enzymwirkung hemmen.
2. *Bearbeitung und Aufbewahrung des Honigs*. Die Erwärmung des Honigs während der Ernte, Lagerung und Bearbeitung bewirkt eine Inaktivierung der Honigenzyme. Durch eine direkte Lichteinwirkung auf den Honig nimmt die Enzymaktivität im Honig allmählich ab.
3. *Klimatische Bedingungen*. Wechselnde Witterungsbedingungen können dazu führen, dass die Honigbienen aktiver bzw. weniger aktiv sind und dem Honig unterschiedliche Enzymmengen hinzufügen.
4. *Kondition der Bienenvölker*. Krankheiten oder Nahrungsknappheit können ein Bienenvolk schwächen, wodurch die Bienen weniger Enzyme im Honig produzieren.

Innerhalb der niederländischen Universität Wageningen wurde ein Honigtyp entwickelt, der speziell für die Behandlung von Wunden bestimmt ist. Dieser Honig (Revamil®) wird unter kontrollierten Bedingungen in Gewächshäusern produziert. Das Verfahren wurde so entwickelt, dass genau bekannt ist, welchen Nektar die Bienen sammeln. Darüber hinaus wird mit Bienenvölkern mit hervorragender Gesundheit gearbeitet, wodurch in den Bienenvölkern keine Krankheiten vorkommen und folglich keine Bekämpfungsmittel eingesetzt zu werden brauchen. Ein gesundes und kräftiges Bienenvolk produziert Honig mit einem hohen Enzymgehalt. Das alles führt zu einem 100 %ig rückstandsfreien Honig mit einem reproduzierbaren hohen Enzymgehalt und einem niedrigen pH-Wert. Bevor der Honig zu Revamil-Gel verarbeitet wird, wird er auf Enzymgehalt, pH-Wert, Säure- und Wassergehalt kontrolliert. Nur Honigchargen, die sämtliche Qualitätsanforderungen erfüllen, werden für die Herstellung von Revamil verwendet.

Antibakterielle Wirkung

Sowohl aus Fallstudien als auch aus der klinischen Forschung geht hervor, dass die antibakterielle Wirkung als wichtigste Rolle des Honigs im Wundheilungsprozess gesehen wird (Molan 2006, Hoeksema et al, 2005). Die antibakterielle Aktivität von Revamil®-Honig wurde wie folgt ermittelt:

- Messung der Enzymaktivität von Glucoseoxidase(GOX)
- Die antibakterielle Wirkung im Hinblick auf wichtige Wundinfektionsbakterien, wie z.B. *Staphylococcus aureus* und *Pseudomonas aeruginosa*.
- Die antibakterielle Wirkung im Hinblick auf antibiotikaresistente (MRSA)- und antibiotikaempfindliche (MSSA-) *Staphylococcus aureus*-Stämme.

Enzymaktivität

Die Enzymaktivität von Glucoseoxidase(GOX) kann gemessen werden, indem Honig mit Wasser verdünnt wird und die Menge an produziertem Wasserstoffperoxid zu verschiedenen Zeitpunkten mit einem Teststreifen gemessen wird (Kerkvliet, 1996). Der Honig wurde 5x mit Wasser verdünnt, anschließend wurde nach jeweils 1, 2, 3, 5, 24, 48 und 50 Stunden die Wasserstoffperoxid-Zahl bestimmt. Die Wasserstoffperoxidzahl gibt an, wie viel µg Wasserstoffperoxid pro Gramm Produkt und pro Stunde produziert wird.

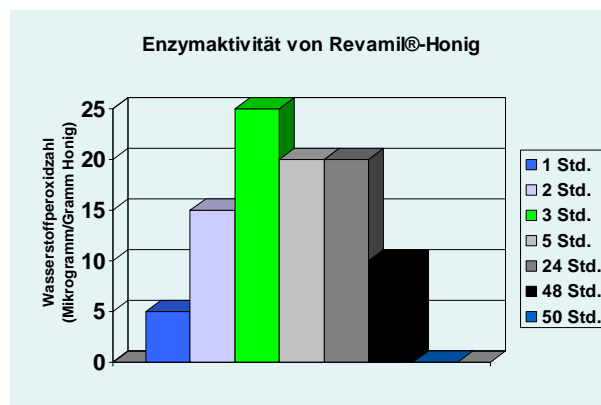


Abb. 2. Die Enzymaktivität von Revamil®-Honig, dargestellt als pro Gramm Honig produzierte Wasserstoffperoxid-Menge.

Abb. 2 zeigt, dass die Enzymaktivität von Revamil®-Honig nach drei Stunden maximal ist. Danach nimmt die Produktion von Wasserstoffperoxid ab, bleibt aber bis 48 Stunden auf einem ausreichend hohen Stand (≥ 10 Mikrogramm pro Gramm Honig).

Antibakterielle Wirkung

Mit Revamil®-Honig wurde ein Provokationstest¹ ausgeführt mit *Staphylococcus aureus* und *Pseudomonas aeruginosa*, Bakterien, die oft Wundinfektionen verursachen (Abb. 4a). In diesem Provokationstest wurden zum Zeitpunkt Null 1-10 Millionen Bakterien pro Gramm Honig hinzugefügt. Anschließend wurden zu verschiedenen Zeitpunkten Proben aus dem Honig entnommen, um die Zahl der überlebenden Bakterien zu bestimmen.

¹ Die Tests wurden ausgeführt von Regilabs Certified Laboratoria. Abb. 4a.

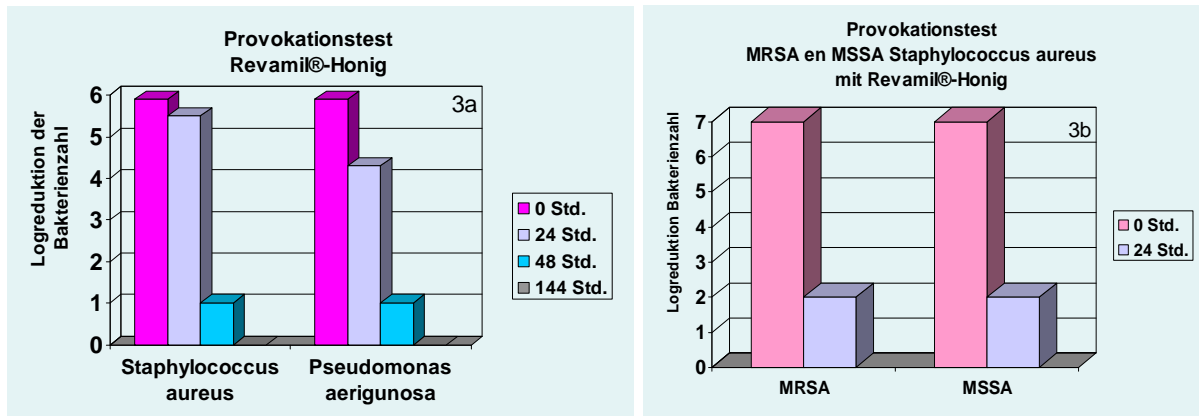


Abb. 3. Provokationstest für *Pseudomonas aeruginosa* und *Staphylococcus aureus* mit reinem Revamil®-Honig(3a), für methicillinresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) und methicillinempfindliche *Staphylococcus aureus* (MSSA)(3b).

Die Ergebnisse des Provokationstests (der nach den Richtlinien der Europäischen Pharmacopoeia ausgeführt wurde, Abb. 3a) zeigen, dass die Bakterienzahl im Revamil®-Honig schnell abnimmt. Nach 48 Stunden konnten von beiden Bakterientypen nur noch 10 lebende Bakterien pro Gramm Honig gezählt werden (Logreduktion von 5), nach 6 Tagen sind alle Bakterien tot (Logreduktion von 6). Um auch die Wirksamkeit von Revamil®-Honig gegen antibiotikaresistente *Staphylococcus aureus* (MRSA) zu untersuchen, wurde ein vergleichbarer Provokationstest von der Abteilung für medizinische Mikrobiologie der Amsterdamer Universitätsklinik AMC ausgeführt. Die in Abb. 3b gezeigten Ergebnisse zeigen, dass Revamil®-Honig in 24 Stunden eine signifikante Reduktion von 10^7 auf 100 Bakterien pro Gramm Honig bewirkt (Logreduktion 5), und zwar sowohl bei MRSA-Bakterien als auch bei (antibiotikaempfindlichen) MSSA-Bakterien.

Langsame Entfaltung der antibakteriellen Wirkung

Die antibakterielle Wirkung von Honig wird größtenteils auf die Produktion von Wasserstoffperoxid in dem mit (Wund)flüssigkeit verdünnten Honig zurückgeführt. Die Produktion von Wasserstoffperoxid durch Honig ist jedoch nicht vergleichbar mit der heute nicht mehr üblichen Wundtoilette, bei der 3 %-iges Wasserstoffperoxid verwendet wurde. Bekannt ist, dass Wasserstoffperoxid in hohen Konzentrationen das Wundgewebe durch die Produktion von freien Radikalen schädigt (Saïssy et al, 1995). Die in verdünntem Honig freigesetzte Wasserstoffperoxid-Konzentration ist jedoch 1000mal niedriger, also um 0,003 % (Molan, 1992). Wie Untersuchungen gezeigt haben, werden pathogene Bakterien durch eine fortlaufend anwesende geringe Wasserstoffperoxid-Konzentration wesentlich effektiver abgetötet als durch eine einmalige hohe Konzentration (Pruitt et al, 1985), während dabei keine Beschädigung der Fibroblasten auftritt (Hyslop et al., 1995). Revamil®-Honig produziert kleine Wasserstoffperoxid-Mengen über einen langen Zeitraum (48 Stunden), wodurch eine effektive Desinfektion der Wunde stattfinden kann, ohne eine schädigende Wirkung durch die Produktion von freien Radikalen.

Entzündungshemmende Wirkung von Revamil®-Honig

Die entzündungshemmende Wirkung von Honig lässt sich zum Teil durch die Anwesenheit von Flavonoiden erklären, die aus Nektar und Pollen stammen (Siess et al., 1996). Flavonoide haben eine starke antioxidative Wirkung, d.h. sie fangen schädliche Sauerstoffradikale ab. Bei chronischen Wunden sind relativ viele inflammatorische Zellen anwesend (Loots et al., 1998).

Diese Zellen produzieren u.a. Sauerstoffradikale, wodurch die Wunde unruhig und schmerzhaft bleibt. Chronische Wunden kommen nach einer Anwendung von Honig zur Ruhe und können danach in die Proliferationsphase übergehen. Wie Untersuchungen von Tonks et al. (2003) zeigen, stimuliert der Honig darüber hinaus die Produktion entzündungshemmender Cytokine in der Wunde. Die entzündungshemmende Wirkung von Revamil®-Honig wurde in einem Biolumineszenzassay mit humanen Leukozyten getestet. Die Leukozyten wurden aktiviert, um schädliche Sauerstoffradikale zu produzieren; anschließend wurde dann untersucht, ob die Produktion von Sauerstoffradikalen durch Honig gehemmt werden kann. Wie aus diesen Tests hervorging, bewirkten 2 % Revamil®-Honig bereits eine 50 %-ige Hemmung der Produktion von Sauerstoffradikalen.

Klinische Untersuchungen

Spezialisierte Wundambulanz des Bronovo-Krankenhauses

Anfang 2004 wurde im Bronovo-Krankenhaus eine neue, spezialisierte Wundambulanz gestartet. Die spezialisierte Wundambulanz des Bronovo-Krankenhauses behandelt vor allem Patienten mit chronischen Unterschenkel-Ulcera, die von der chirurgischen Wundambulanz und Krankenhäusern in der weiteren Umgebung überwiesen werden. Diese Patienten haben meistens eine umfangreiche Komorbidität. Das bedeutet, dass bei der Wundambulanz nur die ernstesten, am schlechtesten heilenden Wunden zur Behandlung vorgestellt werden. Schon in einem frühen Stadium hat man in dieser Wundambulanz mit der Anwendung von Honig-Gel begonnen. In erster Linie vereinzelt und auf experimenteller Basis, wegen der positiven Ergebnisse wurden dann aber vom 1. Februar 2005 bis zum 1. September 2005 achtzig Patienten mit schwer heilbaren Wunden mit Revamil®-Flüssighonig behandelt. Von diesen Patienten wurden während der Behandlung sämtliche Daten registriert. Die mit Revamil® behandelten Wunden bestanden mindestens 3 Wochen bis 6 Monate. Mit der bis zu diesem Zeitpunkt gewählten Behandlung zeigten die Wunden keine Heilungstendenzen bzw. war eine Verschlechterung aufgetreten.

Merkmale der Patientengruppe und der Wunden

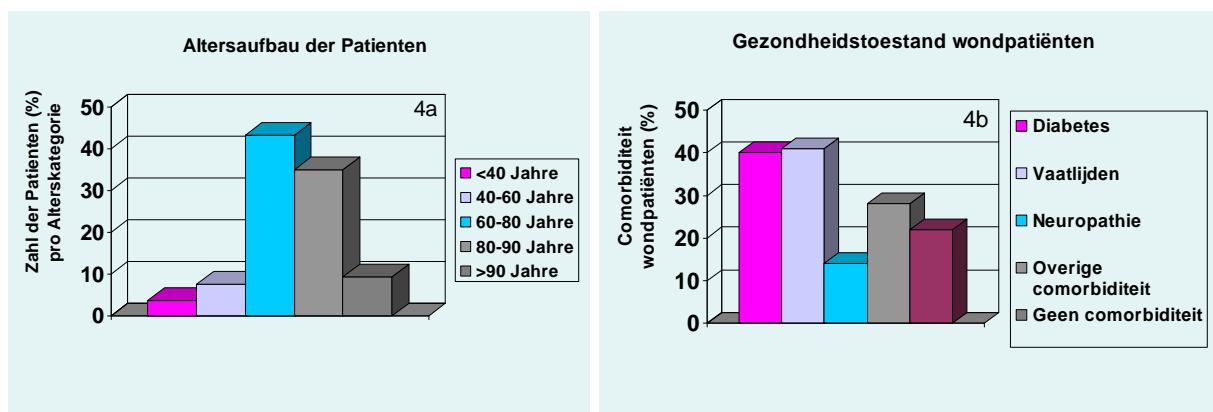


Abb. 4. Altersaufbau der Patienten (4a) und Komorbidität der Patienten (4b).

Das Durchschnittsalter der behandelten Patienten lag sehr hoch. Fast 90 % der Patienten war älter als 60 Jahre, und 45 % der Patienten waren sogar älter als 80 Jahre (Abb. 4a). Weiterhin litten 35 % der Patienten an Diabetes, 41 % der Patienten hatten eine ernste Gefäßerkrankung, 14 % litten an Neuropathie (Abb. 4b). Die behandelten Wunden befanden sich in erster Linie an Unterschenkel und Füßen. (Abb. 5).

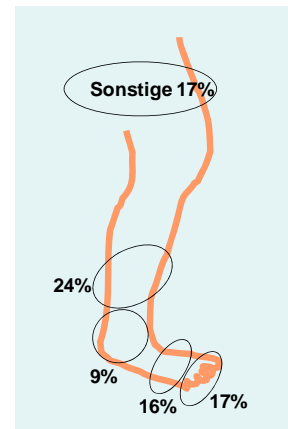


Abb. 5. Lokalisierung der Wunden.

Ergebnisse der Behandlung mit Revamil®

Die Behandlung mit Revamil®-Honig führt in den meisten Fällen zu einer schnellen Säuberung der Wunde. 45 % der Wunden sind innerhalb von 30 Tagen sauber. Als besonders effektiv erwies sich die Kombination von Revamil® mit Fettgaze, um der Taschenbildung in tiefen Wunden vorzubeugen. Indem die Gaze in die Tasche eingesteckt wird, kommt u.a. durch die Temperaturdifferenz ein Luftstrom in Gang (Kaminwirkung), wodurch Sauerstoff in die Wunde gelangt. Dadurch können sich anaerobe Bakterien nicht in der Wunde einnisten. Weiterhin fällt auf, dass Revamil® eine positive Wirkung auf die Entwicklung von granulierendem Gewebe hat. Der Großteil der Wunden (57 %) ist innerhalb von drei Monaten vollständig abgeheilt; die übrigen Wunden nach drei bis sechs Monaten (28 %) oder mehr als sechs Monaten (14 %). Revamil® kann angewendet werden, bis die Wunde sich geschlossen hat; in vereinzelten Fällen wurden jedoch zusätzliche Produkte benutzt, um die Wundschließung zu beschleunigen. Ungefähr acht Prozent der Patienten klagte über Schmerzen unmittelbar nach der Behandlung mit Revamil®. Honig wurde in diesen Fällen besser vertragen, wenn die Wunde erst leicht mit sauberem Wasser oder einer physiologischen Salzlösung angefeuchtet wurde.

Fall 1: Diabetisches Fußgeschwür

Der erste Fall betrifft einen 84-jährigen Patienten mit insulinabhängigem Diabetes mellitus, schlechten Gefäßen und Neuropathie. Der Patient hat eine 5 mm tiefe Zehwunde mit einer Fläche von 20x30 mm². Die Wunde hat einen stark fauligen Geruch und ist infiziert. Der Zeh sollte in absehbarer Zeit amputiert werden, außer wenn die Revamil®-Behandlung wirksam wäre. Am 7. März 2005 wurde mit der Revamil®-Behandlung begonnen. Alle zwei Tage wurde der Verband gewechselt und die Wunde mit Revamil® behandelt. Nach 45 Tagen ist die Wunde vollständig sauber und das erste Granulierungsgewebe sichtbar. Nach 75 Tagen ist die Wunde geschlossen. Der Zeh konnte vor der Amputation gerettet werden!



Abb. 6. Behandlung eines diabetischen Fußgeschwürs mit Revamil® bis zur vollständigen Schließung.

Fall 2: Infizierte Wunde

Der zweite Fall betrifft ein Kind mit einer infizierten Wunde. Die Wunde ist entstanden infolge eines Sturzes, durch den die bereits genähte Wunde wieder aufgeplatzt ist. Die Wunde ist 3 mm tief und hat eine Fläche von 50x10mm². Am 18. März wurde mit der Revamil®-Behandlung begonnen. Nach 2 Wochen ist die Wunde sauber und hat die Bildung von Granulationsgewebe begonnen. Nach 8 Wochen ist die Wunde geschlossen.

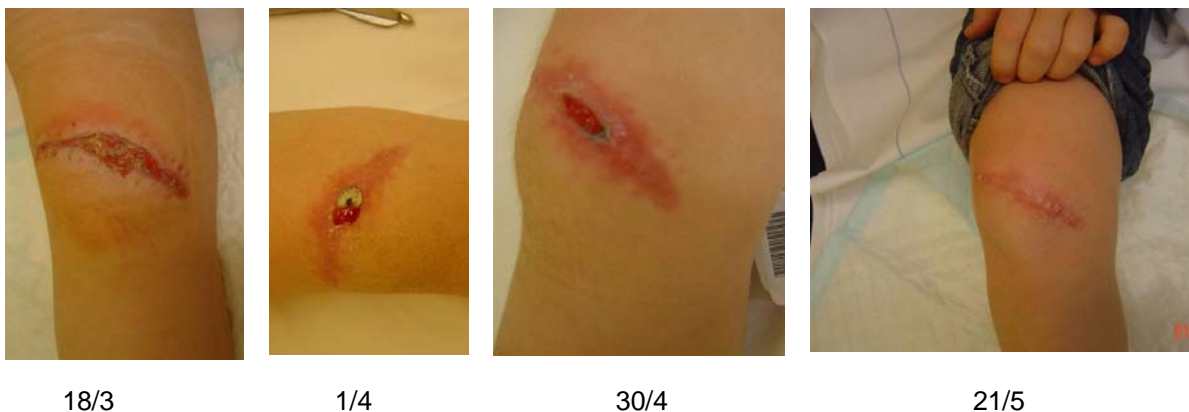


Abb. 7. Behandlung einer infizierten Wunde nach einem Sturz mit Revamil® bis zur vollständigen Schließung

Schlussfolgerungen

Honig ist breit anwendbar

Wie die klinischen Untersuchungen zeigen, bringt die Anwendung von standardisiertem Revamil®-Honig erhebliche Vorteile bei der Wundheilung mit sich:

- **Infizierte Wunden** Infizierte Wunden werden schnell sauber, und der Honig hinterlässt keine Rückstände.
- **Chronische Wunden.** Der chronische Zustand, in dem sich die Wunde befindet, wird durchbrochen. Die Wunde wird sauber, während gleichzeitig die Bildung von Granulierungsgewebe stimuliert wird.
- **Akute Wunden** .Honig schafft ein feuchtes Wundmilieu und schützt die Wunde vor der Entstehung von Infektionen.
- **MRSA.** MRSA-Bakterien lassen sich ebenso gut mit Revamil®-Honig behandeln MSSA-Bakterien.

- **Diabetes-Patienten.** Honig auf einer Wunde hat keinen Einfluss auf den Blutzuckerspiegel und kann deshalb auch bei Diabetes-Patienten ohne Bedenken verwendet werden (Molan, 2001).

Kontrollierte Honigproduktion

Obwohl die wundheilende Wirkung von Honig schon in zahlreichen anderen Studien nachgewiesen wurde (s. a. Review von Molan, 2006), steht man in der Praxis der Effektivität von Honig in der Wundheilung immer noch skeptisch gegenüber. Oft wird auch die Frage gestellt, ob jeder Honig dieselbe Auswirkung hat und inwiefern die Zusammensetzung des Honigs konstant ist. Natürlicher Honig hat tatsächlich eine sehr variable Zusammensetzung, wodurch auch dessen Effektivität variiert. In Zusammenarbeit mit der Universität Wageningen wurde darum ein Honig entwickelt, der eine konstante Qualität aufweist, weil er unter kontrollierten Bedingungen in Gewächshäusern produziert wird. Daraus ist die Revamil®-Produktlinie entstanden, auf der Basis von reinem Honig mit einem reproduzierbar hohen Enzymgehalt, einem niedrigen pH-Wert und einer konstanten Zusammensetzung.

Literatur

- Hoeksema H., Pirayesh S., Monstery S. Honing en wondgenezing (Honig und Wundheilung), WCS Nieuws 2005; 3: 38-42
- Hyslop PA, Hinshaw DB, Scraufstatter IU, Cochrane CG, Kunz S and Vosbeck K. Hydrogen peroxide as a potent bacteriostatic antibiotic: implications for host defence. *Free radical Biology and Medicine* 1995; 19(1): 31-7
- Inés Mato, José F. Huidobro,* M. Pilar Sánchez, Soledad Muniategui, Miguel A. Fernández-Muiño, and M. Teresa Sancho. Enzymatic Determination of Total D-Gluconic Acid in Honey. *J. Agric. Food Chem.* 1997; 45 (9): 3550 -3553.
- Kerkvliet JD. Screening method for the determination of peroxide accumulation in honey and relation with HMF content. *J. Apicult Res* 1996; 35: 110-117
- Loots MA, Lamme EN, Zeegelaar J, Mekkes JR, Bos JD, Middelkoop E. Differences in cellular infiltrate and extracellular matrix of chronic diabetic and venous ulcers versus acute wounds. *J. Invest Dermatol* 1998; 111(5): 850-857
- Molan PC. The antibacterial activity of honey. 2. Variation in the potency of the antibacterial activity. *Bee World* 1992; 73(2): 59-76.
- Molan PC. Why honey is effective as a medicine. 2. The scientific explanation of its effects. In: *Honey and Healing, 2001*, Munn P and Jones (eds), International Bee Research Association (IBRA), pp 14-26.
- Molan PC. The evidence supporting the use of honey as a wound dressing. *Lower Extremity Wounds* 2006; 5(1): 40-54.
- Pruitt KM, Reiter B. Biochemistry of peroxidase system: antimicrobial effects. In: K.M. Pruitt, J.O. Tenovo (Hrsg.) *The lactoperoxidase system: chemistry and biological significance*. Marel Dekker; New York, 1985; pp 144-178
- Saïssy JM, Guignard B, Pats B, Guiavarch M, Rouvier B. Pulmonary endema after hydrogen peroxide irrigation of a war wound. *Intensive Care Medicine* 1995; 21(3): 287-288.
- Siess MH, Le Bon AM, Canivenc-Lavier MC, Amiot MJ, Sabatier S, Aubert SY, Suschetet M. Flavonoids of Honey and Propolis: Characterization and Effects on Hepatic Drug-Metabolizing Enzymes and Benzo[a]pyrene-DNA Binding in Rats. *J. Agric. Food Chem.* 1996; 44 (8): 2297 -2301
- Tonks AJ, Cooper RA, Jones KP, Blair S, Parton J, Tonks A. Honey stimulates inflammatory cytokine production from monocytes. *Cytokine* 2003; 21: 242-247

Mit Dank an Paul Kwakman, Promovend in der Abteilung für medizinische Mikrobiologie der Amsterdamer Universitätsklinik AMC, für die Ausführung der Provokationstests mit MRSA-Bakterien, und an die Universität Wageningen für die Ausführung verschiedener Honiganalysen an Revamil®.

*W. van Eijk, Medical Scientist, Director Scientific Advisory Office Medi

O. Groenhart, Bronovo Hospital, Den Haag, Niederlande